Aus dem Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Merker

Elektronenmikroskopische Untersuchung zum Problem der Kollagensynthese in der Uteruswand von Ratten während der Schwangerschaft

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Burghart Andreas Bollow
Zahnarzt
aus Arnswalde/Nmrk.

1978

Aus dem Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Merker

Elektronenmikroskopische Untersuchung zum Problem der Kollagensynthese in der Uteruswand von Ratten während der Schwangerschaft

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Burghart Andreas Bollow
Zahnarzt
aus Arnswalde/Nmrk.

Referent: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Merker

Korreferent: Prof. Dr. med. Hans Lenz

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin

UNIV. LEIDEN BIBL.

Promoviert am: 19. Okt. 1978

Druck: Zentrale Universitätsdruckerei, V a A 4

Inhaltsverzeichnis

1.0	Einleitung	Seite 1 - 8
2.0	Material und Methode	Seite 9
3.0	Befunde	Seite 10 - 12
3.1	Schwangerschaftsveränderungen	Seite 12 - 16
4.0	Diskussion	Seite 17 - 22
5.0	Zusammenfassung	Seite 23 - 24
6.0	Literaturverzeichnis	Seite 25 - 39
7.0	Bildanhang	
	Lebenslauf	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544728_0062

1.0 Einleitung

Der biochemische Hintergrund der Synthese, Sekretion und Reifung der zwei Hauptbestandteile der bindegewebigen Interzellularsubstanz - Kollagen und Proteoglykane (PG) bzw. Glykosaminoglykane (GAG) - ist in großen Zügen durch eine Vielzahl von Untersuchungen bekannt (BAILEY and ROBINS, 1976; BOEDTKER and DOTY, 1955; BORNSTEIN et al., 1972; BORNSTEIN, 1974; BUDDEKKE, 1977; DEHM and PROCKOP, 1971; FERNANDEZ-MADRID, 1970; GALLOP and PAZ, 1975;GOULD, 1968; GRANT and PROCKOP, 1972; GROSS, 1956; HARWOOD et al., 1975; HODGE, 1958; KIVIRIKKO and RISTELLI, 1976; KRESSE et al., 1975; KÜHN et al., 1960; MILLER and MATUKAS, 1974; PIEZ, 1970; PRIEST and DAVIES, 1969; PROCKOP, 1969; RODEN, 1970; SEGREST and CUNNINGHAM, 1971; SCHMITT, 1959; TKOCZ and KÜHN, 1969; TRUS and PEIZ, 1976; WEINSTOCK and LEBLOND, 1972, 1974). Auf dieser Grundlage konnten dann die morphologisch fassbaren Strukturen in ihrer funktionellen Bedeutung dargestellt werden. Danach muß angenommen werden, daß die Synthese des Kollagens an den Ribosomen des rauhen endoplasmatischen Retikulums (ER) erfolgt und die aufwachsenden Polypeptidketten direkt in die Hohlräume dieses Zellorganells eingeschleust werden. Von hier erfolgt der Transport zum Golgi-Apparat. Dieser Mechanismus verläuft über eine Abschnürung von Vesikeln von den Hohlräumen des rauhen ER, einen Transport dieser Vesikel und schließlich ihre Verschmelzung mit den Membransystemen des Golgi-Apparates. In den Golgi-

Hohlräumen wird die endgültige Fertigstellung der Moleküle und die Vorbereitung zur Sekretion vollzogen (BUBLITZ, 1973; CONRAD, 1970; FERNANDEZ and MOVAT, 1963; GOULD, 1968; GREEN and GOLDBERG, 1968; HARWOOD et al., 1975; JIMINEZ et al., 1971; MERKER, 1961, 1974; MERKER and STRUWE, 1971; ROHR, 1965; ROSS and BENDITT, 1962, 1964, 1965; ROSS, 1972, 1975; SCHWARZ, 1964; WEINSTOCK and LEBLOND, 1974; ZAKI and Mc RHE, 1977). Das Kollagen nimmt unter den Proteinen eine gewisse Sonderstellung ein, da das Molekül während der Synthese noch nicht vollständig fertiggestellt ist. Die Aminosäuren Lysin und Prolin werden erst nach ihrem Einbau in die Polypeptidketten hydroxyliert, d.h. zu Hydroxylysin bzw. Hydroxyprolin umgewandelt. Die notwendigen Enzyme sind mit großer Wahrscheinlichkeit in den Hohlräumen oder in der Membran des endoplasmatischen Retikulums lokalisiert. Darüberhinaus werden - wahrscheinlich noch während der Sekretion oder aber schon im extrazellulären Raum - die Endabschnitte der Telopeptidketten, die nicht helikal aufgebaut sind (siehe unten beim Problem der Aggregation) durch eine Kollagenpeptidase abgebaut. Dabei entsteht aus dem Prokollagen das Tropokollagen (BACHRA and van der EB, 1970; BADE and GOULD, 1969; GUZMAN et al., 1976; KIVIRIKKO and RISTELLI, 1976; LANE et al., 1971; LAZARIDES et al., 1971; MARGOLIS and LUKENS, 1971; MOYER and BANERJEE, 1975). Ein weiteres Problem bei der sog. Fibrillogenese stellt die Aggregation der kollagenen Polypeptidketten zu höheren Einheiten - Filamente, Fibrillen, Fasern - dar.

Der eigentliche kollagene Baustein,aus dem dann später die höheren Einheiten (Filamente und Fibrillen) zusammengesetzt werden, besteht aus drei einzelnen (= α-Ketten) in Form einer α-Helix umeinandergewundenen Polypeptidketten, die zunächst als Prokollagen und dann nach Abspaltung der endständigen nichthelikalen Stücke als Tropokollagen bezeichnet werden (BOEDTKER and DOTY, 1955; FESSLER and TANDBERG, 1975; GROSS, 1956, HODGE, 1960; KÜHN et al., 1960; KÜHN and ZIMMER, 1961; LOW, 1966; SEGREST and CUNNINGHAM, 1971; SCHMITT, 1959; TKOCZ and KÜHN, 1969). Elektronenmikroskopische Bilder sprechen dafür, daß mindestens solche Anlagerungen bereits interzellular, d.h. im endoplasmatischen Retikulum oder im Golgi-Apparat stattfinden (MERKER and STRUWE, 1971). Der weitere Weg des Syntheseproduktes war lange Zeit umstritten. Während zunächst die diffuse Wanderung dieser kollagenen Vorstufen nach außen vermutet wurde, mußten dann andere Deutungsversuche auf der Grundlage besserer morphologischer und biochemischer Kenntnisse angestrebt werden (Literatur siehe MERKER, 1974). Das Fehlen von typischen Sekretionsgranula und die schnelle Ausschleusung von markierten Kollagenen aus der Zelle führten zu der Vermutung, daß der Weg über den Golgi-Apparat nur teilweise vollzogen wird und eine direkte Öffnung der endoplasmatischen Hohlräume nach außen möglich sein konnte (FELLER and MERKER, 1978; MERKER, 1961; SCHWARZ, 1964). Mehrere Untersuchungen mit Synthesehemmern, z.B. Colchizin, zeigten aber das Vorkommen von Sekretgranula auch in den kollagen-sezernierenden Zellen (DEHM and PROCKOP,

1972; EHRLICH et al., 1974; FELLER and MERKER, 1978; JANSEN and BORNSTEIN, 1974; SCHERFT and HEERSCHE, 1975). Es muß daher angenommen werden, daß das Sekretprodukt Kollagen wie auch das Sekret vieler anderer Drüsenzellen über den Golgi-Apparat und via Sekretgranula ausgeschleust werden (FELLER and MERKER, 1978; HARWOOD et al., 1976; SCHERFT and HEERSCHE, 1975; WEINSTOCK and LEBLOND, 1974). Der Unterschied müßte dann auf der unterschiedlichen Schnelligkeit des Ausschleusungsmechanismus beruhen. Während die übliche Drüsenzelle ihr Sekret stapelt und nur auf einen besonderen Reiz hin entleert, erfolgt dieser Vorgang in den Fibroblasten sehr schnell und sofort. Die Synthese ist hier also direkt mit der Sekretion gekoppelt (FELLER and MERKER, 1978). Der Grund für die außerordentlich geringe Zahl von Sekretgranula in den Fibroblasten bestünde damit in der sofortigen Ausschüttung, d.h. dem Fehlen eines Stapelungsprozesses. Einzelne elektronendichte Einschlüsse, die bei genauer morphologischer Analyse in vielen Fibroblasten zu beobachten sind, können deshalb als Sekretgranula angesprochen werden. Die morphologischen Befunde, auf denen diese Vorstellungen beruhen, konnten in zahlreichen Geweben erarbeitet werden. Als Beispiele sollen hier genannt werden:

a) Granulationsgewebe (MERKER, 1961),

b) embryonale Mesenchymverbände (MERKER, 1974)

c) kollagen-bildende Kulturen (GREEN and GOLDBERG, 1964).

Der schwangere Uterus ist bei solchen Untersuchungen weitgehend vernachlässigt worden. Dieses Gewebe stellt aber ein interessantes Modell für das Studium der Synthese von bindegewebigen Interzellularsubstanzen dar. Während der Schwangerschaft - wahrscheinlich unter dem Einfluß vorwiegend der Östrogene - werden große Mengen von Kollagen produziert. Unklar bleibt dabei der Bildungsort (MERKER, 1969). In den dicht gepackten, zunächst von außen her vermehrt gebildeten (Hyperplasie) und dann hypertrophierten Muskelzellverbänden lassen sich typische Fibrozyten morphologisch nicht nachweisen (MERKER, 1969). Es erhebt sich deshalb die Frage, welche Zellen die Funktion der Kollagen-Synthese in der Uteruswand während der Schwangerschaft übernehmen.

Im Rahmen anderer Untersuchungen wurden morphologische Hinweise gefunden, die auf eine ausgeprägte Synthese und Sekretion von Kollagen in g l a t t e n M u s k e l z e l l e n zeigen (BURKE and ROSS, FARIS et al., 1976; HAUST et al., 1960; LAYMAN et al., 1977, MAYNE et al., 1977; ROHR and JURUKOVA, 1968; ROSS and KLEBANOFF, 1971). Die ursprüngliche Vorstellung, daß nur die speziell differenzierten Mesenchymzellen wie Fibroblasten - Chondroblasten - Osteoblasten - für diese Produktion verantwortlich zu machen sind, würde diesem Befund widersprechen.

In jüngster Zeit konnte aber eine Kollagensynthese auch in anderen Zelltypen nachgewiesen werden, z.B. im Cornea-Epithel, Chorda-Epithel, Neuralepithel, aber auch in anderen Epithelzellen und im quergestreiften Muskel (BUONASSI, 1973; DECHENNE et al., 1976; LAUSCHER and CARLSON, 1975; LINSENMAYER et al., 1973, 1977; LIPTON, 1977; MEIER and HAY, 1973; SAKAKIBARA et al., 1977). Es erscheint deshalb interessant, die Hypothese zu prüfen, die eine Beteiligung der glatten Muskelzellen des Uterus während der Schwangerschaft an der Interzellularsubstanz Produktion postuliert. Die morphologische Untersuchung dieser Vorgänge wird durch den zeitabhängigen Wechsel der Morphologie dieser Zellen während des Schwangerschaftsverlaufes kompliziert. Zunächst kommt es zu einer Proliferation der Bindegewebszellen in den Außenbezirken der Uteruswand und nachfolgend zu einer Differenzierung dieser Zellen zu glatten Muskelzellen (PALME, 1972). Synchron damit vollziehen die bereits vorhandenen glatten Muskelzellen eine Hypertrophie durch zunehmende Einlagerung kontraktiler Substanzen. Im weiteren Verlauf verändert sich das Kontaktverhalten im Muskelzellverband tiefgreifend. Es bilden sich zunehmend Fortsätze aus, die über besondere differenzierte Berührungspunkte Kontakt zueinander aufnehmen. Die Vergrößerung der Zellen - die Hypertrophie - schreitet dann bis zum Ende der Schwangerschaft weiter fort (MERKER, 1969). Zweifellos spielt sich aber auch außerhalb des Muskelzellverbandes in den

übrigen Bereichen der Uteruswand, d.h. im subserösen Bindegewebsverband, eine Kollagensynthese ab. Sie müßte mit einer Aktivitätssteigerung der hier lokalisierten Bindegewebszellen in Verbindung gebracht werden.

Die Vorgänge der Synthese und Sekretion des Kollagens lassen sich aber elektronenmikroskopisch auf der Grundlage der im vorhergehenden geschilderten Befunde relativ leicht nachweisen. Eine Zelle mit derartiger Funktion müßte für die Kollagensynthese zahlreiche Ribosomen enthalten; da das gebildete Protein für die Sekretion bestimmt ist, müßten sie membrangebunden sein, d.h. dem rauhen endoplasmatischen Retikulum aufsitzen. Neben diesem rauhen ER müßte noch ein gut ausgebildeter Golgi-Apparat vorhanden sein, der die Kupplung und endgültige Fertigstellung des Kollagenmoleküls und der Proteoglykane übernimmt. Da diese Zellen in anderen Regionen ihr Sekretprodukt nicht stapeln, ist die Zahl der Sekretgranula vermutlich gering. Nach den bisher vorliegenden Befunden kann die Menge des ER und die Größe des Golgi-Apparates in eine annähernde Beziehung zueinander gebracht werden (Literatur und eingehende Diskussion dieses Themas MERKER, 1974). Auf der Grundlage dieser Kenntnisse sollte es möglich sein, den Syntheseort des Kollagens und der Proteoglykane in der Uteruswand zu lokalisieren und auch die relative Aktivität der Zellen bei diesem Prozess zu bestimmen. Wir untersuchten deshalb mit Hilfe elektro-

nenmikroskopischer Technik die Uteruswand der Ratte zu verschiedenen Zeiten der Schwangerschaft und im nicht schwangeren Uterus. Auf der Grundlage dieser Befunde sollen einzelne Probleme der Kollagen-Synthese und Sekretion und deren Lokalisation in den verschiedenen Zelltypen diskutiert werden.

2.0 Material und Methode

Das Tiermaterial stammte von einem Ratteninzuchtstamm SW 69. Die Tiere wurden bei verschobenem Tag-Nacht-Rythmus gehalten und nach Feststellung der Zyklusphase zwischen 7.30 - 9.30 Uhr verpaart; da bereits gegen 8.00 Uhr ein Großteil der weiblichen Tiere spermienpositiv war, wurde dieser Zeitpunkt willkürlich als Beginn der Schwangerschaft gesetzt. Die folgenden 24 Stunden galten als Tag 0 der Schwangerschaft. Am Tag 5 - 20 der Schwangerschaft wurden die Embryos durch Kaiserschnitt entbunden und die Uteri sofort fixiert. Die Fixierungslösung enthielt 3 % Paraformaldehyd, 3 % Glutaraldehyd in 0,1 M Cacodylatpuffer, pH 7,2. Es schloß sich das Waschen und die Nachfixation in gepufferter OsO_4-Lösung an. Nach dem Entwässern in der Alkoholreihe erfolgt die Einbettung in Micropal (Firma FERAK, Berlin). Schnittherstellung: LKB und REICHERT Mikrotome , Kontrastierung: Uranylacetat und Bleicitrat, Aufnahmen Elmiskop 101 (Firma SIEMENS) und Elektronenmikroskop EM 10 (Firma ZEISS). Zur besseren Orientierung am Schnitt und zum Auffinden geeigneter Stellen wurden Semidickschnitte hergestellt, mit alkalischer Giemsa-Lösung bei 60°C für 1 Minute gefärbt und lichtmikroskopisch ausgewertet.

3.0 Befunde

Die Uteruswand nicht schwangerer Tiere besteht aus verschiedenen Gewebeschichten. Die innere Oberfläche wird in Abhängigkeit vom hormonellen Status von einem kubischen bis zylindrischen einschichtigen Epithel ausgekleidet, das auf einer typischen Basalmembran von 300 - 500 Å Dicke verankert ist. Die Höhe der Epithelzellen nimmt mit dem Östrogenspiegel des Blutes zu, d.h. sie ist also bei der Ratte am 5. Tag des Zyklus - im Östrus - am höchsten. Die übrigen Wandbestandteile zeigen keine morphologisch fassbaren zyklusabhängigen Veränderungen. Nach außen folgt dann eine Schicht aus lockerem Bindegewebe mit langgestreckten bipolaren, manchmal plump-ovalen oder retikulären Fibrocyten. Sie enthalten nur wenige und kurze Hohlräume des rauhen ER und einen kleinen Golgi-Apparat. In den relativ weiten Interzellularräumen finden sich kleine kollagene Fibrillenbündel mit unregelmäßigem Verlauf. Daran schließt sich die eigentliche muskuläre Schicht an. Sie besteht aus Bündeln oder Lamellen glatter Muskelzellen, die sich untereinander verflechten, aber weitgehend parallel zur äußeren Oberfläche des Uterus verlaufen. Die exakte Verlaufsrichtung dieser Zellen ist elektronenmikroskopisch nur schwer zu beurteilen. Auf dieses Problem soll jedoch hier nicht näher eingegangen werden. Die glatten Muskelzellen selbst sind schmal, langgestreckt und bipolar. Sie enthalten parallel zur

Längsachse verlaufende locker verteilte Myofilamente, die große Bereiche des Cytoplasmas ausfüllen. In diesen Arealen kommen keine anderen Zellorganellen vor. Direkt unter der Zellmembran liegen - stellenweise angehäuft - Vesikel mit einem Durchmesser von 750 - 1 000 Å. An den Kernpolen sind wenige kurze Hohlräume des rauhen ER, ein kleiner Golgi-Apparat, kleine Mitochondrien vom Cristae-Typ und vereinzelt Vesikel oder elektronendichte Granula locker lokalisiert. Zum bedeckenden Peritonealepithel hin folgt wieder eine Bindegewebsschicht aus mehreren Lagen langgestreckter bipolarer Fibrocyten. Ihre Position im Raum ist häufig regelmäßiger als die der inneren subepithelialen Fibrocyten. Der vorwiegende Verlauf der Längsachse entspricht der äußeren Oberfläche, d.h. es handelt sich um konzentrische Lagen. Die Morphologie dieser Zellen entspricht dem typischen Bild von Fibrocyten; vorwiegend in Kernnähe finden sich Zellorganellen. Kleine Hohlräume des rauhen ER, einige kleine Mitochondrien, ein Golgi-Apparat von geringer Ausdehnung, einige Vesikel und freie Ribosomen, sowie selten einmal ein elektronendichtes Granulum. In den peripheren Fortsätzen sind nur noch wenige Strukturen zu finden. Der Kern ist oval, zeigt einige Einbuchtungen und enthält ein gut ausgebildetes Randchromatin. Im Interzellularraum finden sich neben einigen Einzelfibrillen Bündel aus 5 - 20 kollagenen Fibrillen in unregelmäßiger Anordnung. Die meisten dieser Fäserchen scheinen jedoch ebenfalls annähernd parallel zur äußeren Oberfläche zu verlaufen. Den Abschluß nach außen bildet das flache einschichtige Peritonealepithel mit

einzelnen Mikrovilli in der Oberfläche. An der Basis ruht es auf einer Basalmembran von etwa 400 - 500 Å Dicke.

3.1 Schwangerschaftsveränderungen

Das Uterusepithel und die innere Bindegewebsschicht machen während der Implantation aufgrund ihrer speziellen Funktion tiefgreifende Veränderungen durch. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen können sie mit der Neubildung von bindegewebiger Interzellularsubstanz nicht in Verbindung gebracht werden.

In der folgenden Beschreibung sollen deshalb nur die beiden Schichten berücksichtigt werden, die für unsere Problemstellung wichtig sind:

a) die Muskelschicht und

b) die Bindegewebsschicht unterhalb des Peritonealepithels.

a) Bei der Beschreibung der morphologisch fassbaren Vorgänge in der Muskelschicht während der Schwangerschaft muß die Zeitabhängigkeit der Veränderungen beachtet werden. In den ersten 8 Tagen der Schwangerschaft kommt es bereits zu einer Hypertrophie der einzelnen Muskelzellen. Im elektronenmikroskopischen Bild kann dieser Prozess

an der Zunahme von Zahl und Größe der verschiedenen Cytoplasmastrukturen abgelesen werden. Das gilt besonders für die Mitochondrien, sowie für die Menge der freien Ribosomen und der Myofilamente. Das rauhe ER und die Golgi-Apparate verändern sich dagegen noch nicht deutlich. Durch die Größenzunahme der einzelnen Muskelzellen kommt es zu einer Verkleinerung der Interzellularräume. An einzelnen Punkten berühren sich die Membranen benachbarter Muskelzellen, ohne jedoch besondere differenzierte Kontakte auszubilden.

Vom Tag 8 der Schwangerschaft an - besonders deutlich am Tag 10 - nimmt auch die Zahl und Länge der endoplasmatischen Hohlräume sowie die Ausdehnung des Golgi-Apparates in den glatten Muskelzellen der Uteruswand zu. Die Zahl der Myofilamente und die Größe der Mitochondrien steigt kontinuierlich weiter. Auffällig an diesen Bildern erscheint das vermehrte Auftreten des rauhen ER im umschriebenen Bereich und die Vergrößerung des Golgi-Apparates. Solche Bereiche finden sich einmal an den Kernpolen, dann aber auch mehr peripher unterhalb der Zellmembran. Diese Areale sind frei von Myofilamenten.

Am Tag 14 - 15 der Schwangerschaft hat die Ausdehnung des rauhen ER und die Größe des Golgi-Apparates ihren Höhepunkt erreicht. Große Areale

im Bereich der Kernpole oder unterhalb der Zellmembran sind jetzt ausgefüllt mit langgestreckten membranbegrenzten Hohlräumen, denen Ribosomen aufsitzen. Solche Schläuche des rauhen ER können sich verzweigen bzw. anastomosieren. In den großen Golgi-Apparaten nimmt die Zahl von Vesikeln und kleinen Vakuolen, die feinfilamentäres oder sogar elektronendichtes Material enthalten, zu. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß auch die übrigen Cytoplasmabestandteile - besonders die Myofilamente und freien Ribosomen - sich weiter vermehrt haben. Die Interzellularräume sind häufig sehr eng. Sie enthalten kleine Fibrillenbündel, die eine Dicke von 350 - 400 Å aufweisen. Daneben kommen aber noch dünnere Fibrillen oder Filamente (< 150 Å) vor. Die Zahl der Kontakte zwischen den Muskelzellen ist ebenfalls vermehrt.

Ab Tag 16 der Schwangerschaft ändert sich das Bild wieder deutlich. Die Ausdehnung der Hohlräume des rauhen ER und die Größe der Golgi-Apparate werden jetzt zunehmend kleiner. Dafür drängen sich zahlreiche Myofilamente in diese Gebiete ein. Häufig sieht man vorher elektronenmikroskopisch leere Räume, in deren Nachbarschaft Auflösungsprozesse des endoplasmatischen Retikulums ablaufen. An manchen Stellen öffnen sich solche - üblicherweise membranbegrenzte Strukturen - frei in die hellen Cytoplasmabereiche. In anderen Präparaten entstehen in der Gegend des sich verkleinernden rauhen ER membranbegrenzte Vakuolen von 0,2 - 0,4 µ Durch-

messer, die ein unterschiedlich dichtes elektronendichtes Material enthalten.

Am Ende der Schwangerschaft (Tag 18 - 21) besitzen die stark hypertrophierten glatten Muskelzellen des Uterus ein Cytoplasma, das durch fast gleichmäßig verteilte dicht gepackte Myofilamente charakterisiert ist. Dazwischen kommen kleine Mitochondrien mit nur wenigen Cristae vor; die Zahl und Größe der übrigen Zellorganellen ist sehr gering. Das endoplasmatische Retikulum ist nur noch in Form kleiner Hohlräume an den Kernpolen nachzuweisen. Auffällig ist in diesem Stadium der Schwangerschaft die Unregelmäßigkeit der Zellkonturen. Große blasen- oder halbkreisförmige Ausstülpungen mit einem Durchmesser bis zu 1,5 µ wölben sich nach außen vor; dadurch kann ein girlandenförmiger Verlauf der Zellmembran entstehen. Die Vorwölbungen benachbarter Zellen berühren sich oder legen sich sogar breitflächig aneinander. An den Berührungsstellen können kurze Kontaktstellen entstehen; bei höherer Vergrößerung verschmälert sich hier der Interzellularraum auf 100 Å Breite oder weniger. Vereinzelt verschwindet er ganz. Es sind also "gap junctions" oder sogar "tight junctions" entstanden. Im Interzellularraum treten vermehrt kollagene Einzelfibrillen und kleine Fibrillenbündel aus 3 - 10 Einzelfibrillen auf.

b) Auch in der Bindegewebsschicht zwischen Muskelzellen und Peritonealepithel treten während der Schwangerschaft in Abhängigkeit von der Zeit morphologisch fassbare Veränderungen auf. Zunächst kommt es zu einer Vermehrung der Bindegewebszellen,und in der Nähe der Muskelzellen lassen sich alle Übergänge von undifferenzierten B indegewebszellen zu Muskelzellen darstellen. Dieser Prozess geht mit einer Vergrößerung der Zellen und einer Einlagerung von Myofilamenten einher. Diese Vorgänge sollen jedoch hier nicht genauer geschildert werden, da die neu entstandenen Muskelzellen in ihrer Feinstruktur später dem bereits beschriebenen Bild der Zellen der Muskelschicht entsprechen.

Ab Tag 15 der Schwangerschaft verändert sich aber das Cytoplasma derjenigen Bindegewebszellen, die sich nicht mehr in Muskelzellen umwandeln. Auch sie nehmen an Größe zu, und ihre Form wird plumper. Im Cytoplasma treten zunehmend Hohlräume des rauhen ER auf. Schließlich füllen diese Membransysteme große Teile des Cytoplasmas aus. Auch der Golgi-Apparat hat an Ausdehnung zugenommen. In der Umgebung dieser Zellen werden vermehrt Bündel kollagener Fibrillen mit einem Durchm sser von 250 - 350 Å sichtbar.

Dieses Bild bleibt bis zum Ende der Schwangerschaft unverändert bzw. wird eher noch deutlicher.

4.0 Diskussion

Nach den vorliegenden biochemischen Befunden muß angenommen werden, daß während der Schwangerschaft in der Uteruswand große Mengen von Kollagen produziert wird (MERKER, 1969). Da histologische Bilder zeigen, daß die bindegewebigen Kollagenfasern in allen Schichten nachweisbar sind, stellt sich die Frage nach dem Syntheseort dieser Strukturen. Gleichzeitig nimmt die Dicke und Packungsdichte der Muskelzellen zu. Da unterhalb der Muskelschicht das spezielle Deciduagewebe lokalisiert ist, käme nur die dünne bindegewebige Außenschicht nach alten Vorstellungen für die Produktion des Kollagens infrage.

Wie in der Einleitung beschrieben, gibt aber das elektronenmikroskopische Bild die Möglichkeit, den Syntheseort von Eiweißen und damit auch Kollagen genauer zu lokalisieren. Die Proteinsynthese ist an die Ribosomen gebunden. Ist das Syntheseprodukt für die Sekretion bestimmt, sitzen sie den Membranen des endoplasmatischen Retikulums auf. Die Ausschleusung übernimmt dann der Golgi-Apparat. Die starke Entwicklung des rauhen ER und eines Golgi-Apparates ist deshalb beweisend für die Synthese und Sekretion von Proteinen (MERKER, 1974; ROSS and BENDITT, 1965; ROSS, 1972, 1975; SCHWARZ, 1964). Tatsächlich treten im Verlauf der Schwangerschaft diese Zellstrukturen in zunehmendem Maße in den glatten Muskelzellen des schwangeren Uterus auf. Damit unterscheidet sich dieser spezielle Typ einer

glatten Muskelzelle von entsprechenden Zellen anderer Lokalisation. Allerdings ist damit noch nicht gesichert, ob das Synthese- und Sekretionsprodukt Kollagen darstellt. Die biochemisch meßbare Zunahme des Kollagens und das Fehlen anderer Vorstellungen lassen aber die Vermutung einer Kollagenbildung in den Muskelzellen zu. Diese Hypothese wird noch gesichert durch andere Befunde, die zum Vergleich herangezogen werden können. So konnte biochemisch und auch elektronenmikroskopisch eine Kollagensynthese in den glatten Muskelzellen der Aortenwand dargestellt werden. Hier liegen vergleichbare Verhältnisse vor (BURKE and ROSS, 1977; FARIS et al., 1976; HAUST et al., 1960; LAYMAN et al., 1977; MAYNE et al., 1977; ROHR and JURUKOVA, 1968; ROSS and KLEBANOFF, 1971). Auch in diesem Bereich - Aortenmedia - lassen sich keine anderen Bindegewebszellen nachweisen. Elektronenmikroskopisch können hier ebenfalls zahlreiche endoplasmatische Hohlräume, die mit Ribosomen besetzt sind, dargestellt werden. In Zellkulturen von diesem Gewebe gelang es SCHWARZ (1964), die Produktion von Elastin und Kollagen morphologisch eindeutig nachzuweisen.

Es kann deshalb angenommen werden, daß die glatte Muskulatur der Aortenwand ihre eigene Interzellularsubstanz bildet. Entsprechendes gilt für die Umgebung der Nabelschnurgefäße, wo auch morphologische Zwischenstufen zwischen glatten Muskelzellen und Fibroblasten vorkommen (SCHWARZ, 1964).

Nach diesen Vorstellungen und Befunden erscheint deshalb die vorher postulierte Aussage von der Produktion bindegewebiger Interzellularsubstanzen durch die glatten Muskelzellen der Uteruswand sehr viel wahrscheinlicher. Diese Aussage gewinnt auch noch mehr an Gewicht, wenn man die Untersuchungen zur Untermauerung heranzieht, die sogar in Epithelzellen eine Bildung von Kollagen und PG zeigen konnten. Inzwischen wurden solche Aktivitäten im Epithel der Cornea, der Chorda, des Neuralrohres, der Retina und sogar der Leber und der Niere beobachtet. Damit dürfte die Deutung des rauhen ER in den glatten Muskelzellen des schwangeren Uterus als Ort der Kollagensynthese berechtigt sein (BUONASSI, 1973; DECHENNE et al., 1976; LAUSCHER and CARLSON, 1975; LINSENMAYER et al., 1973, 1977; LIPTON, 1977; MEIER and HAY, 1973; SAKAKIBARA et al., 1977). Außerhalb der Muskelschicht liegen jedoch die Verhältnisse anders. Abgesehen von den mesenchymalen Zellen, die im Rahmen der Hyperplasie der muskulären Wand des Uterus zu glatten Muskelzellen umgewandelt werden, kommen hier normale Bindegewebszellen vom Fibrocyten-Typ vor (PALME, 1972). Während der Schwangerschaft zeigen aber viele von ihnen eine Aktivitätssteigerung, die sich durch Zunahme des Zellvolumens, durch eine Vermehrung des rauhen ER und eine Vergrößerung des Golgi-Apparates ausdrückt (MERKER, 1969). Aus diesen Befunden kann geschlossen werden, daß in üblicher Weise die hier lokalisierten - jetzt zu Fibroblasten umgewandelten Zellen - die Interzellularsubstanz produzieren. Bei der zusammenfassenden Betrachtung der Vorgänge, die mit der Vermehrung des Kollagens im schwangeren Uterus zusammenhängen, muß aber ein Zeitfaktor berücksichtigt werden. Zunächst

dauert es einige Zeit nach Beginn der Schwangerschaft, bis die glatten Muskelzellen morphologische Zeichen der Hypertrophie mit einer lokalen Vermehrung des rauhen ER zeigen. Auch die Fibrocyten zwischen Muskelschicht und Serosa fangen erst allmählich an, dem morphologischen Bild aktivierter Fibrocyten zu entsprechen. Während diese Fibroblasten aber bis zum Ende der Schwangerschaft dieses Aussehen beibehalten und sogar immer weiter verstärken, verschwindet das Membransystem, das für die Synthese und Sekretion des Kollagens verantwortlich ist, aus den Muskelzellen. Es kann deshalb angenommen werden, daß die Kollagenproduktion bei Ratten im ersten Quartal der Schwangerschaft nur langsam anläuft; dann aber sowohl in der Muskelzellschicht als auch in der daran anschließenden Bindegewebsschicht einen hohen Wert erreicht.

Ab Tag 17 der Schwangerschaft wird dann die Funktion der Interzellularsubstanzproduktion in den Muskelzellen gedrosselt, während sie bei den Bindegewebszellen weiterläuft. Dieses Verhalten erscheint sinnvoll, da in den letzten Tagen der Schwangerschaft die glatten Muskelzellen sich für ihre eigentliche Aufgabe - die Austreibung - vorbereiten müssen. Morphologisch drückt sich das in einer weiteren Vergrößerung der Zellen und einer vermehrten Einlagerung von Myofilamenten aus. Die Funktion in diesem Zelltyp wird deshalb entsprechend dem Funktionsprogramm in Abhängigkeit von der Zeit umgeschaltet. Unklar bleibt auch nach der Darstellung dieser Vorgänge im Elektronenmikroskop noch der genaue Mechanismus der Auflösung des rauhen ER.

Nach den bisherigen Vorstellungen werden Cytoplasmabestandteile, die weggeräumt werden sollen, durch ein intrazelluläres Membransystem sequestriert. In diese so entstandene Vakuole werden dann über primäre Lysosomen lytische Enzyme eingebracht. Daran schließt sich ein Abbau dieser Strukturen an. Es entstehen also sog. Cytolysosome oder "autophagic vacuoles" (Literatur siehe de DUVE, 1969; WOESSNER, 1969; LOYD and BECK, 1969; ERICSSON, 1969; NOVIKOFF, 1961).

In unserem Material konnten aber solche Cytoplasmaeinschlüsse in den Gebieten des ER während der Auflösung nur in ganz geringer Menge beobachtet werden. Ein vollständiger Abbau des rauhen ER nur über diesen Mechanismus erscheint deshalb wenig wahrscheinlich. Auf der Grundlage der elektronenmikroskopischen Bilder bietet sich möglicherweise ein anderer Erklärungsmechanismus an. Offenbar können die Membransysteme in niedermolekulare Bestandteile zerfallen, so daß sie dann morphologisch nicht mehr faßbar sind. Die Ursachen und der Verlauf dieser Auflösungsvorgänge läßt sich strukturell nicht erfassen. Ob der Stop der Membransynthese und damit die Verschiebung des "turn over" zur allein abbauenden Richtung hin diesen Befund erklären können, bleibt ungewiß. Ähnliche Auflösungsprozesse ohne Einschaltung des lysosomalen Systems sind allerdings inzwischen in quergestreiften Muskelfasern, die ebenfalls Actin und Myosin enthalten, nachgewiesen worden. Dabei wird

durch einen vermehrten Calcium-Einstrom eine intrazellulare Protease aktiviert, die,ohne an Zellorganellen gebunden zu sein, einzelne Myofibrillenteile einschmilzt (DAYTON et al., 1976 a, b). Die Möglichkeit eines Abbaues intrazellulärer Strukturen ohne morphologisch fassbare Zeichen, z.B. ohne das lysosomale System,scheint also zu existieren.

5.0 Zusammenfassung

Bei schwangeren Ratten (SW 69) wurde versucht, den Ort der Kollagensynthese mit elektronenmikroskopischer Methodik genau zu lokalisieren. Diese Untersuchungen basierten auf der Vorstellung, daß dieses Protein an den Ribosomen des rauhen ER synthetisiert und über den Golgi-Apparat sezerniert wird. Beide Zellorganellen müssen in allen kollagen-produzierenden Zellen mächtig entwickelt sein. Es wurden weibliche Tiere vom Tag 5 - 20 der Schwangerschaft berücksichtigt.

Vom Tag 8 der Schwangerschaft an nimmt die Menge des rauhen ER und die Größe der Golgi-Apparate in den glatten Muskelzellen der Uteruswand laufend zu.

Nach dem Höhepunkt dieser Entwicklung am Tag 15 der Schwangerschaft nehmen ab Tag 17 der Schwangerschaft Zahl und Größe dieser Zellorganellen wieder ab. Dabei lösen sich besonders die endoplasmatischen Membranen in morphologisch nicht mehr fassbare Strukturen auf. Vereinzelt treten elektronendichte Einschlüsse auf. Die Bindegewebszellen zwischen Muskelschicht und Serosa zeigen ab Tag 15 der Schwangerschaft ebenfalls Zeichen einer Aktivitätssteigerung mit Vermehrung des rauhen ER und Vergrößerung des Golgi-Apparates. Aus diesem Befund wird geschlossen, daß in der Mitte der Schwangerschaft bei Ratten die glatten Muskelzellen des Uterus große Mengen Kollagen produzieren. Diese Funktion wird am Ende der Schwanger-

schaft mit dem Eintreten der endgültigen Hypertrophie der glatten Muskelzellen beendet: jetzt produzieren nur noch die Fibroblasten in den anderen Schichten diesen Bestandteil des bindegewebigen Interzellularraumes.

6.0 Literaturverzeichnis

Bachra, B.N.: and van der Eb, A.J. — Site of proline hydroxylation during collagen synthesis in mouse fibroblasts. Biochem J. 9, 3001 (1970)

Bade, M.V.: and Gould, B.S. — Collagen proline hydroxylation. FEBS Letters 2, 173 - 176 (1969)

Bailey, A.J.: and Robins, S.P. — Current topics in the biosynthesis, structure and function of collagen. Science Progress. 63, 419 (1976)

Boedtker, H.: and Doty, P. — On the nature of the structural elements of collagen. J. Am. chem. Soc. 77, 248 - 250 (1955)

Bornstein, P.,: Ehrlich, H.P. and Wyke, A.W. — Procollagen: Conversion of the precursor to collagen by a neutral protease. Science 175, 544 - 546 (1972)

Bornstein, P.: — The biosynthesis of collagen. Am. Rev. Biochem. 43, 567 - 603 (1974)

Bublitz, G.: Morphologische und biochemische Untersuchungen über das Verhalten des Bindegewebes bei strahlenbedingten Lungenfibrosen. Monographie aus der Reihe: "Normale und pathologische Anatomie". Thieme Verlag, Stuttgart, 1973

Buddeke, E.: Proteoglykane als strukturelle und funktionelle Biopolymere. Vorlesungsreihe Schering, Heft 2, 1977

Buonassisi, V.: Sulfated mucopolysaccharide synthesis and secretion in endothelial cell cultures. Exp. Cell Res. 76, 363 (1973)

Burke, J.M.: and Ross, R. Collagen synthesis by monkey arterial smooth muscle cells during proliferation and quiescence in culture. Exp. Cell Res. 107, 387 (1977)

Conrad, G.W.: Collagen and mucopolysaccharide synthesis in the developing chick cornea. J. Cell Biol. 35, 26 (1967)

Conrad, G.W.: Collagen and mucopolysaccharide biosynthesis in the developing chick cornea. Dev. Biol. 21, 292 - 317 (1970)

Davidson, J.M.,:
Mc Eneany, L.S.G.
and
Bornstein, P.
Intermediates in the conversion of procollagen to collagen. Evidence for stepwise limited proteolysis of the COOH-terminal peptide extensions.
Eur. J. Biochem. 81, 349 (1977)

Dayton, W.R.,:
Reville, W.J.,
Goll, D.E.
and
Stromer, M.H.
A Ca^{2+} activated protease possibly involoed in myofibrillar protein turnover.
Biochemistry 15, 2159 (1976)

Dayton, W.R.,:
Reville, W.J.
Goll, D.E.
and
Stromer, M.H.
A Ca^{2+} activated protease possibly involoed in myofibrillar protein turnover. Purification from porcine muscle.
Biochemistry 15, 2150 (1976)

Dechenne, C.,:
Foidart-Willems, J.
and
Mahieu, G.
Collagen biosynthesis in cultures of epithelial cells isolated from malignant hypertensive kidneys.
J. Submicr. Cytol. 8, 101 (1976)

De Duve, C.:
The lysosome in retrospect.
In: Lysosomes (eds. J. DINGLE and B. FELL)
North Holland Publ. Co. 3 (1969)

Dehm, P.:
and
Prockop, D.J.
Synthesis and extrusion of collagen by freshly isolated cells from chick embryo tendon.
Biochim.Biophys.Acta 240, 358 (1971)

Ehrlich, H.P.,: Ross, R. and Bornstein, P. — Effect of antimicrotubular agents on the secretion of collagen. A biochemical and morphological study. J. Cell Biol. 62, 390 - 405 (1974)

Ericsson, J.L.E.: — Mechanismus of cellular autophagy. In: Lysosomes (eds. J. DINGLE and B. FELL) North Holland Publ. Co., Vol. II, 345 (1969)

Faris, B.,: Salcedo, L.L., Cook, V., Johnson, L., Foster, J.A. and Franzblau, C. — The synthesis of connective tissue protein in smooth muscle cells. Biochim. Biophys. Acta 418, 93 (1976)

Feller, B.: and Merker, H.-J. — Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Wirkung von Colchizin auf Knorpelgewebe aus Organkulturen von Extremitätenknospen (Mäuse-Embryonen). Acta Anat., im Druck, 1978

Fernandez-Madrid, F.: — Collagen biosynthesis: A review. Clin. Orthop. rel. Res. 68, 163 (1970)

Fernando, N.V.P.: and Movat, H.Z. — Fibrillogenesis in regenerating tendon. Lab. Invest. 12, 214 (1963)

Fessler, H.J.,: and Tandberg, W.D. Interactions between collagen chains and fiber formation. J.Supramol.Struc. 3, 17 (1975)

Gallop, P.M.: and Paz, M.A. Posttranslational protein modifications, with special attention to collagen and elastin. Physiol. Rev. 55, 418 (1975)

Gould, B.S.: Collagen biosynthesis at the ribosomal level.: In: Internat. Rev. Conn. Tissue Res. (ed. by D.A. HALL) Academic Press, London - New York 4, 35 - 67 (1968)

Grant, M.E.: and Prockop, D.J. Biosynthesis of collagen. New Engl. J. Med. 286, 194 - 241 (1972)

Green, H.: and Goldberg, B. Collagen synthesis by human fibroblast strains. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 117, 258 - 261 (1964)

Green, H.: and Goldberg, B. Differentiation for collagen synthesis in cultured cells. In: Differentiation and immunology (ed. by K.B. WARREN) Academic Press, London - New York 123 - 134 (1968)

Gross, J.: The behavior of collagen units as a model in morphogenesis. J.Biophys.Biochem.Cytol. 2, 261 - 274 (1956)

Guzman, N.A.,: Rojas, F.J. and Curroneo, K.R. Collagen lysyl hydroxylation occurs within the cisternae of the rough endoplasmic reticulum. Arch.Biochem.Biophys. 172, 449 (1976)

Harwood, R.,: Bhalla, A.K., Grant, M.E. and Jackson, D.S. Synthesis and secretion of cartilage collagen. Biochem. J. 148, 129 - 138 (1975)

Harwood, R.,: Grant, M.E. and Jackson, D.S. The route of secretion of pro-collagen. Biochem. J. 156, 81 - 90 (1976)

Haust, M.D.,: More, R.H. and Movat, H.Z. The role of smooth muscle cells in the fibrogenesis of arterio-sclerosis. Am.J.Pathol. 37, 377 - 389 (1960)

Hodge, A.J.: Principles of ordering in fibrous systems. In: 4. Internat. Kongr. Elek Mikrosk., Berlin, 1958 Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Vol. 2, 119 - 139 (1960)

Jansen, H.W.:
and
Bornstein, P.
Effect of antimicrotubular agents on glycosaminoglycan synthesis on secretion by embryonic chick cartilage and chondrocytes. Biochim. Biophys. Acta 362, 150 - 159 (1974)

Jimenez, S.A.,:
Dehm, P.
and
Prockop, D.J.
Further evidence for a transport form of collagen. Its extrusion and extracellular conversion to tropocollagen in embryonic tendon. FEBS Letters 17, 245 (1971)

Kivirikko, K.I.,:
and
Ristelli, L.
Biosynthesis of collagen and its alterations in pathological states. Med. Biol. 54, 159 - 186 (1976)

Kühn, K.,:
Grassmann, W.
and
Hofman, U.
Über den Aufbau der Kollagenfibrille aus Tropokollagenmolekülen. Naturwissenschaften 47, 258 - 259 (1960)

Kühn, K.:
and
Zimmer, E.
Die Eigenschaften des Tropokollagenmoleküls und ihre Bedeutung bei der Fibrillenbildung. Ztschft. Naturforsch. 16 b, 648 - 658 (1961)

Lane, J.,:
Rosenbloom,
and
Prockop, D.J.
Collagen synthesis - Lag between the incorporation of proline into tropocollagen and the synthesis of hydroxyproline in vitro and in vivo. Nature 232, 191 (1971)

Lauscher, Ch.K.: and Carlson, E.C. The development of proline-containing extracellular connective tissue fibrils by chick notochordal epithelium in vitro. Anat. Rec. 182, 151 (1975)

Layman, D.L.,: Epstein, E.P., Dodson, R.F. and Titus, J.L. Biosynthesis of type 1 and Type 3 collagens by cultured smooth muscle cells from human aorta. Proc. Nat. Acad. Sci. 74, 671 (1977)

Lazarides, E.L.,: Lukens, L.N. Infante, A.A. Collagen polysomes: Site of hydroxylation of proline residues. J. Mol. Biol. 58, 831 (1971)

Linsenmayer, T.F.,: Trelstad, R.L., and Gross, I. The collagen of chick embryonic notochord. Biochem. Biophys. Res. Commun. 53, 39 (1973)

Linsenmayer, T.F.,: Smith, G.N. and Hay, E.D. Synthesis of 2 collagen types by embryonic chick corneal epithelium in vitro. Proc. Nat. Acad. Sci. 74, 39 (1977)

Lipton, B.H.: Collagen synthesis by normal and bromodeoxyuridine-modulated cells in myogenic culture. Dev. Biol. 61, 153 (1977)

Low, F.N.: Some observations on interstitial formed elements in the early chick embryo. 6. Internat. Congr. f. Electron Microscopy Kyoto II, 559 - 560 (1966)

Loyd, J.B.: and Beck, F. Lysosomes in pathology, teratogenesis. In: Lysosomes (eds. J. DINGLE and B. FELL) North Holland Publ. Co. 433 (1969)

Margolis, R.L.: and Lukens, L.N. The role of hydroxylation in the secretion of collagen by mouse fibroblasts in culture. Arch. Biochem. Biophys. 147, 612 (1971)

Mayne, R.,: Vail, M.S., Miller, E.J., Blose, S.H. and Chacko, S. Collagen polymorphism in cell cultures derived from guinea pig aortic smooth muscle: Comparison with three populations of fibroblasts. Arch. Biochem. Biophys. 181, 462 (1977)

Meier, S.: and Hay, E.D. Synthesis of sulfated glycosaminoglycans by embryonic corneal epithelium. Dev. Biol. 35, 318 (1974)

Merker, H.-J.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Fibrillogenese im menschlichen Granulationsgewebe. Langenbeck's Arch. Chir. 297, 411 - 423 (1961)

Merker, H.-J.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Fibrillogenese in der Haut menschlicher Embryonen. Z. Zellforsch. 53, 411 - 430 (1961)

Merker, H.-J.: and Struwe, K. Elektronenmikroskopische Untersuchung zum Problem der Sekretion der bindegewebigen Interzellularsubstanz. Z. Zellforsch. 115, 212 - 225 (1972)

Miller, E.J.: and Matukas, V.J. Biosynthesis of collagen, the biochemists view. Fed. Proc. 33, 1197 - 1204 (1974)

Moyer, S.A.: and Banerjee, A.K. Procollagen peptidase: Its mode of action on the native substrate. Cell 4, 45 (1975)

Novikoff, A.B.: Lysosomes and related particles. In: The Cell (ed. J. BRACHET) Academic Press, 423 - 488 (1961)

Palme, G.: Autoradiographical studies on the hyperplasia of the rat uterus during pregnancy. In: Metabolic pathways in mammalian embryos during organogenesis and its modifications by drugs. Freie Universität Berlin, Eigenverlag, 609 - 618 (1970)

Piez, K.A.: Biosynthesis of the α-chains of collagen. J. Cell. Physiol. 76, 389 (1970)

Priest, R.E.: and Davies, L.M. Cellular proliferation and synthesis of collagen. Lab. Invest. 21, 138 (1969)

Prockop, D.J.: The intracellular biosynthesis of collagen. Arch. Internat. Med. 124, 563 (1969)

Rohr, H.: Kollagensynthese in ihrer Beziehung zur submikroskopischen Struktur der Osteoblasten. Virchow's Arch. 338, 342 - 354 (1965)

Rohr, H.P.: and Jurukova, Z. Beitrag zur Bildung bindegewebiger Matrix in glatten Muskelzellen. Elektronenmikroskopisch-autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H-Prolin und ^{35}S-Sulfat am Oestrogen-stimulierten Mäuseuterus. Path. Eur. 3, 571 (1968)

Ross, R.:
and
Benditt, E.P.
Wound healing and collagen formation. III. A quantitative radioautographic study of the utilization of proline-H^3 in wounds from normal and scorbutic guinea pigs.
J. Cell Biol. 15, 99 - 108 (1962)

Ross, R.:
and
Benditt, E.P.
Wound healing and collagen formation.
J. Cell Biol. 22, 365 - 389 (1964)

Ross, R.:
and
Benditt, E.P.
Wound healing and collagen formation. V. Quantitative EM radioautographic abservations of proline-H^3 utilization by fibroblasts.
J. Cell Biol. 27, 83 - 106 (1965)

Ross, R.:
and
Klebanoff, S.J.
The smooth muscle cell. I. In vivo synthesis of connective tissue proteins.
J. Cell Biol. 50, 159 (1971)

Ross, R.:
Inflammation and formation of granulation tissue. In: Inflammation: mechanisms and control (ed. by I.H. LEPOW and P.A. WARD) Academic Press, London,New York (1972)

Ross, R.: Connective tissue cells, cell proliferation and synthesis of extracellular matrix - a review. Philosoph. Transact. Roy. Soc. London 271, 247 (1975)

Sakakibara, K.,: Umeda, M., Saito, S. and Nagase, S. Production of collagen and acidic glycosaminoglycans by an epithelial liver cell clone in culture. Exp. Cell Res. 110, 159 (1977)

Scherft, J.P.: and Heersche, J.N.M. Accumulation of collagen containing vacuoles in osteoblasts after administration of colchicine. Cell Tiss. Res. 157, 353 - 365 (1975)

Schmitt, F.O.: The macromolecular basis of collagen structure. In: Connective tissue, thrombosis and atherosklerosis (ed. by PAGE) Academic Press, London - New York 43-66 (1959)

Schwarz, W.: Fibrillogenese und Bildung der elastischen Fasern. Arch. Biol. 75, 369 - 370 (1964/65)

Segrest, J.P.: and Cunningham, Tropocollagen - molecular basis for fibrillar aggregation. Nature 234, 26 (1971)

Tkocz, C.:
and
Kühn, K.

The formation of triple-helical collagen molecules from α1 or α2 polypeptide chains.
Eur. J. Biochem. 7, 454 - 463 (1969)

Trus, B.L.:
and
Piez, K.A.

Molecular packing of collagen: Three dimensional analysis of electrostatic interactions.
J. Mol. Biol. 108, 705 - 732 (1976)

Weinstock, M.:
and
Leblond, C.P.

The step of collagen synthesis.
L' Union Médicale 101, 2079 (1972)

Weinstock, M.:
and
Leblond, C.P.

Synthesis, migration and release of precursor collagen by odontoblasts as visualized by radioautographic after ^{3}H-proline administration.
J. Cell Biol. 60, 92 (1974)

Woessner, J.F.:

The physiology of the uterus and mammary gland.
In: Lysosomes (eds. J. DINGLE and B. FELL).
North Holland Publ. Co. 299 (1969)

Zaki, A.E.:
and
Mac Rae, E.K.

Fine structure of the secretory and nensecretory ameloblasts in the frog. I. Fine structure of the secretory ameloblasts.
Am. J. Anat. 148, 161 (1977)

7.0 Bildanhang

Abb. 1: Schwangerschaftstag 7
Übersichtsbild aus der glatten Muskulatur der Uteruswand. Cytoplasma weitgehend ausgefüllt mit Myofilamenten (MF). N = Nucleus, I = Interstitieller Raum mit kollagenen Fibrillen.
Vergrößerung 7 000 : 1

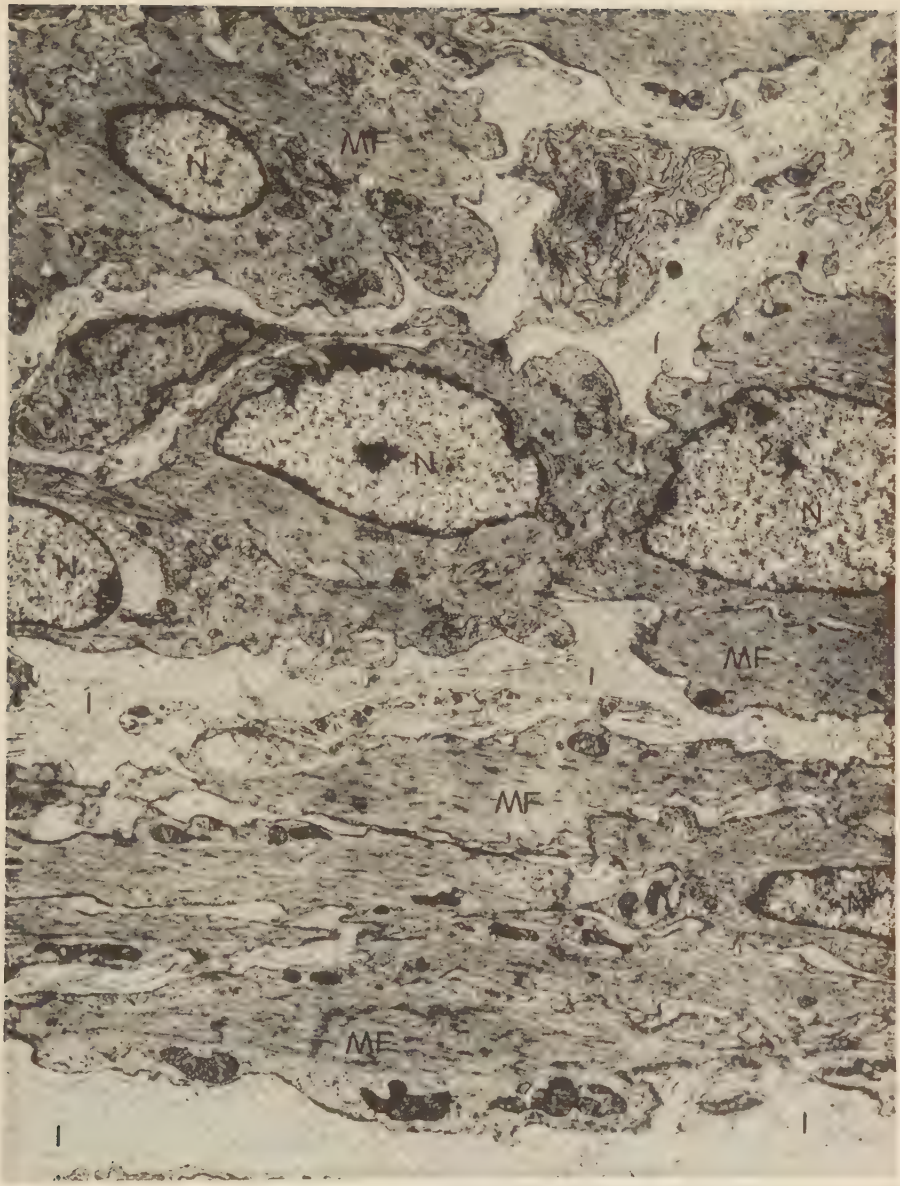
N
MF
N
N
MF
MF
MF

Abb. 2: Schwangerschaftstag 7
Teile von glatten Muskelzellen mit Myofilamenten (MF); Vesikelstrukturen unterhalb der Zellmembran (*); Ribosomenanhäufung (→), M = Mitochondrien, I = Interstitieller Raum. Vergrößerung 35 000 : 1

I
I
MF
M
MF
I
MF
I

Abb. 3: Schwangerschaftstag 8
Teile von glatten Muskelzellen mit großen Mitochondrien (M). In einigen peripheren Bezirken Vesikel und Ribosomen (✱). Das übrige Cytoplasma ausgefüllt von Myofilamenten. I = Interstitieller Raum mit locker gepackten Kollagenfibrillen.
Vergrößerung 35 000 : 1

I
I
M
M
I

Abb. 4: Schwangerschaftstag 8
Glatte Muskelzellen aus der Uteruswand gefüllt mit Myofilamenten (MF); in den peripheren Bereichen unterhalb der Zellmembran Ribosomen, Mitochondrien, Vesikelstrukturen und bereits erste Hohlräume des rauhen ER. I = Interstitiellller Raum mit Kollagenfibrillen.
Vergrößerung 17 500 : 1

MF
MF
N
MF
MF

Abb. 5: Schwangerschaftstag 8
Teile von glatten Muskelzellen der Uteruswand mit Myofilamenten (MF); einige Hohlräume des rauhen ER (*) unterhalb der Zellmembran. N = Nucleus der glatten Muskelzellen, I = Interstitieller Raum mit Kollagenmembran.
Vergrößerung 35 000 : 1

Abb. 6: Schwangerschaftstag 9
Glatte Muskelzellen aus der Uteruswand. Vermehrung der Zellorganellen (Mitochondrien, Ribosomen und rauhes ER) an den Kernpolen (*). I = Interstitielller Raum mit kollagenen Fibrillen, M = Mitochondrien, MF=Myofilamente, N = Nucleus.
Vergrößerung 21 000 : 1

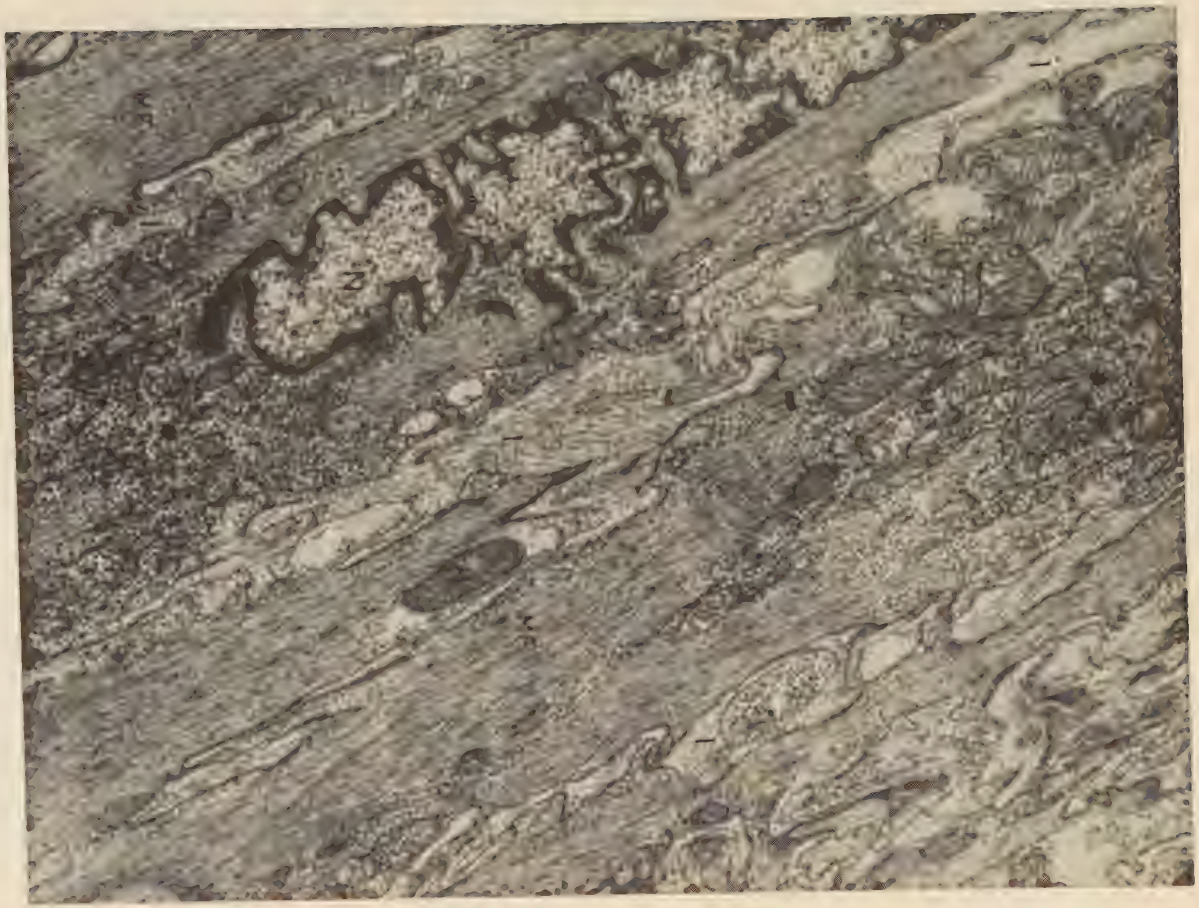

Abb. 7: Schwangerschaftstag 10
Glatte Muskelzellen aus der Uteruswand. Zahlreiche Hohlräume des rauhen ER (*) und Mitochondrien (→) an den Kernpolen und unterhalb der Kernmembran. I = Interstitieller Raum mit Kollagenfibrillen, MF = Myofilamente, N = Nucleus.
Vergrößerung 21 000 : 1

MF
N
MF

Abb. 8: Schwangerschaftstag 10
Glatte Muskelzellen aus der Uteruswand. Großer Golgi-Apparat (G); Hohlräume des rauhen ER (*) und Mitochondrien (M). I = Interstitieller Raum mit Kollagenfibrillen, MF = Myofilamente. Vergrößerung 35 000 : 1

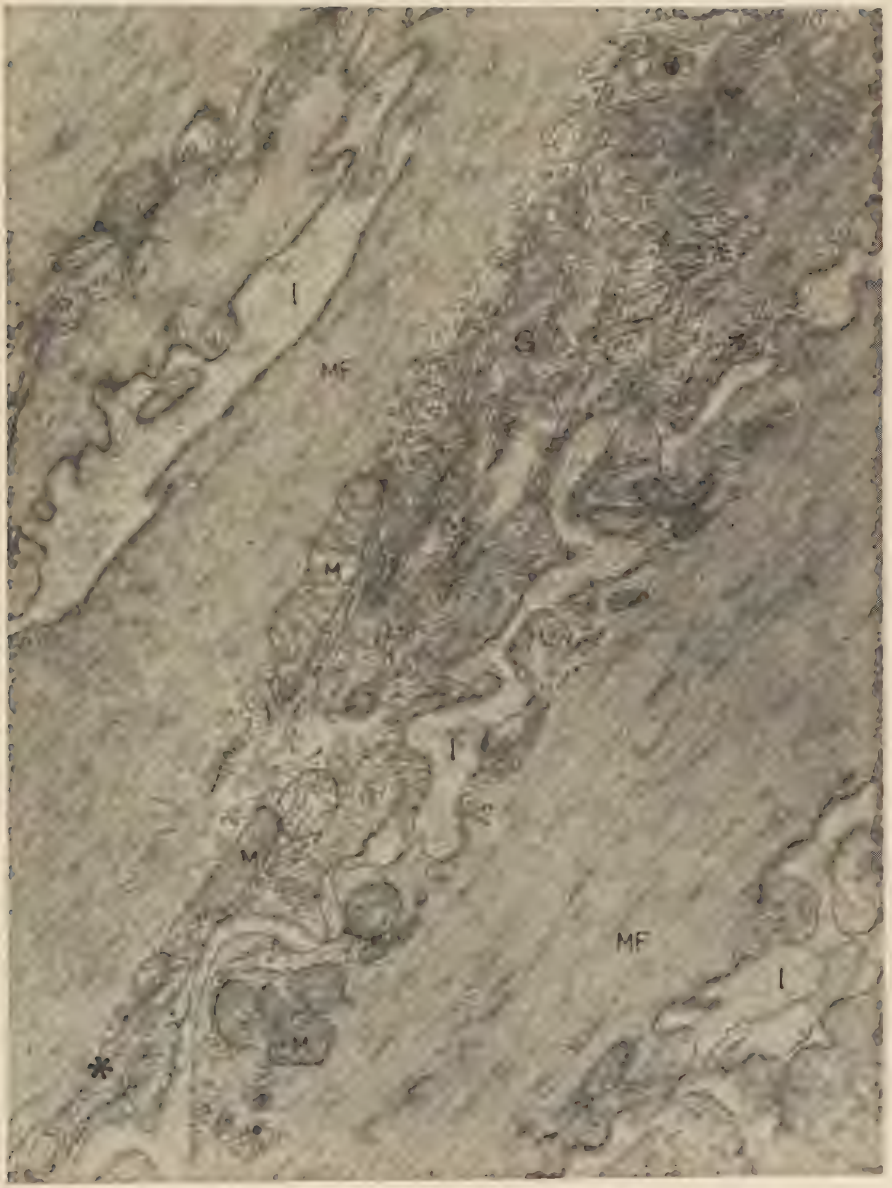
I
MF
S
M
I
M
MF
I
M
*

Abb. 9 : Schwangerschaftstag 11
Glatte Muskelzellen aus der Peripherie der Uteruswand. Zahlreiche Hohlräume des rauhen ER (*), Mitochondrien (M) und freie Ribosomen. MF = Myofilamente.
Vergrößerung 44 000 : 1

MF
M
MF
M

Abb. 10: Schwangerschaftstag 12
Glatte Muskelzellen aus der Uteruswand. An den Kernpolen Golgi-Apparate (G), Hohlräume des rauhen ER (*) und Mitochondrien (M). I = Interstitieller Raum mit Kollagenfibrillen.
Vergrößerung 35 000 : 1

MF
MF
N

Abb. 11: Schwangerschaftstag 13
Glatte Muskelzellen aus der Uteruswand. Große Mitochondrien (M); freie Ribosomen (O); Hohlräume des rauhen ER (*) und ein angeschnittener Golgi-Apparat (G). MF = Myofilamente, N = Nucleus.
Vergrößerung 60 000 : 1

MF
M
MF
MF

Abb. 12: Schwangerschaftstag 14
Glatte Muskelzellen aus der Uteruswand. Hohlräume des rauhen ER (*), Golgi-Apparat (G) und freie Ribosomen (O). I = Interstitieller Raum, MF = Myofilamente.
Vergrößerung 45 500 : 1

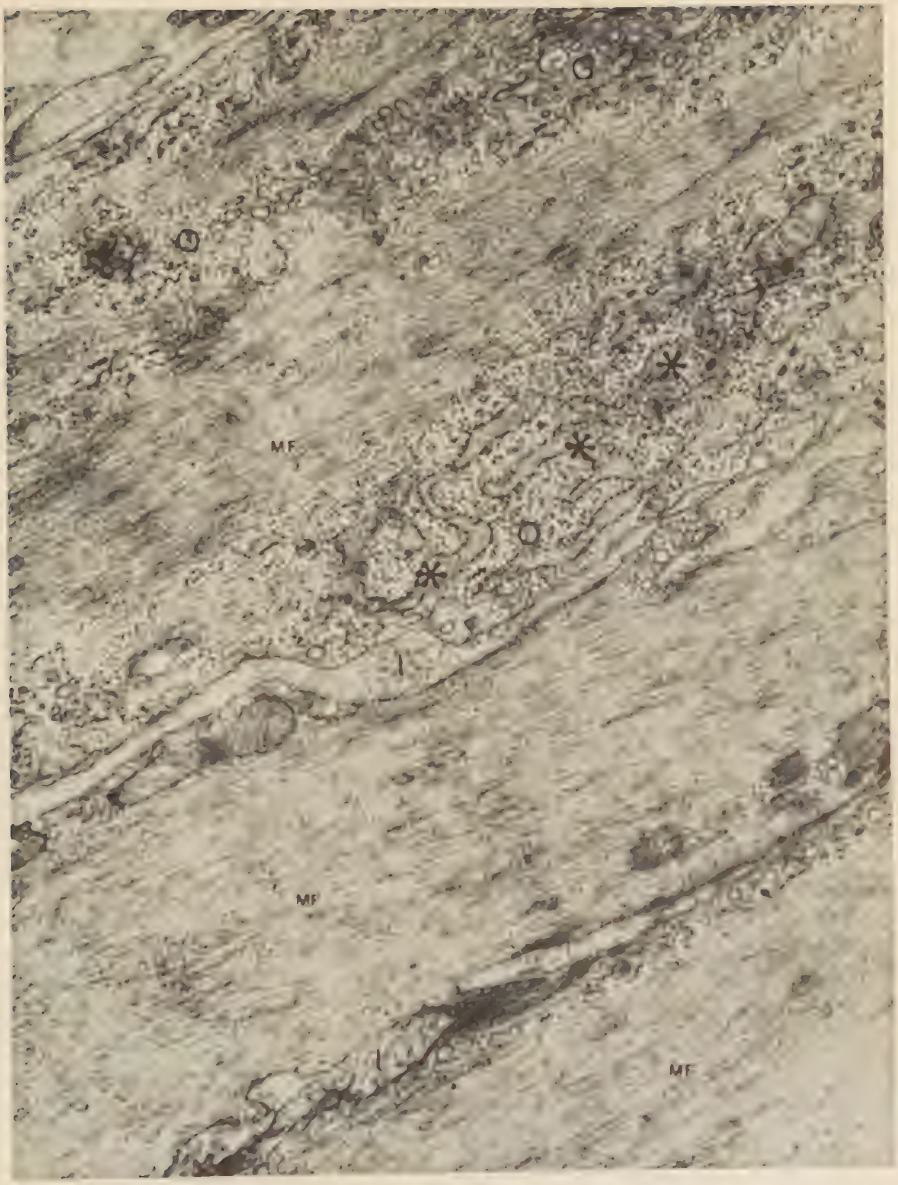
MF
MF
MF

Abb. 13: Schwangerschaftstag 14
Teile einer glatten Muskelzelle mit großen Mitochondrien (M), freien Ribosomen (O) und Hohlräumen des rauhen ER (*). Im extrazellulären Raum Kollagenfibrillen im Querschnitt (K) und eine angedeutete Basalmembran (→).
MF = Myofilamente.
Vergrößerung 73 000 : 1

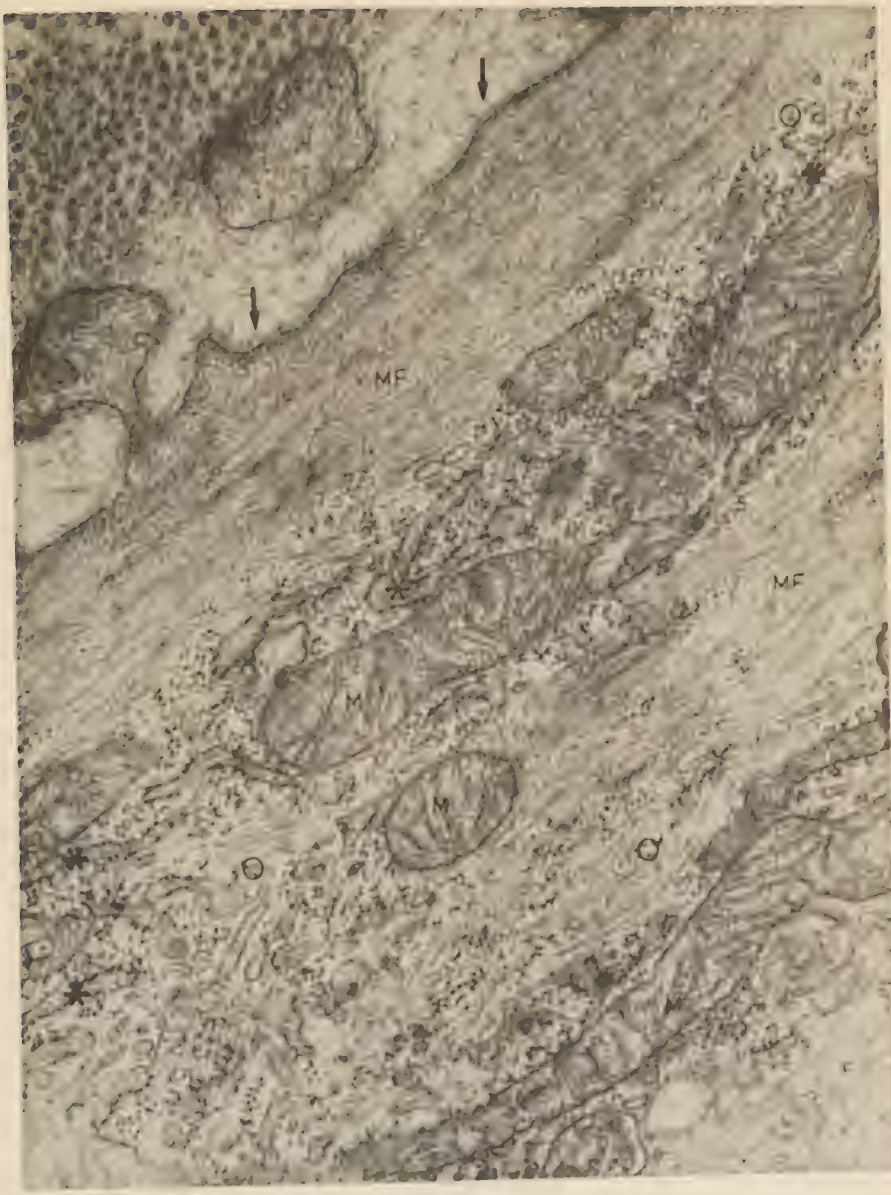
MF
MF
M
M

Abb. 14: Schwangerschaftstag 14
Glatte Muskelzellen aus der Uteruswand. Mit einem großen Golgi-Apparat (G), freien Ribosomen (O) und Hohlräumen des rauhen ER (*). I = Interstitieller Raum, MF = Myofilamente, N = Nucleus.
Vergrößerung 54 000 : 1

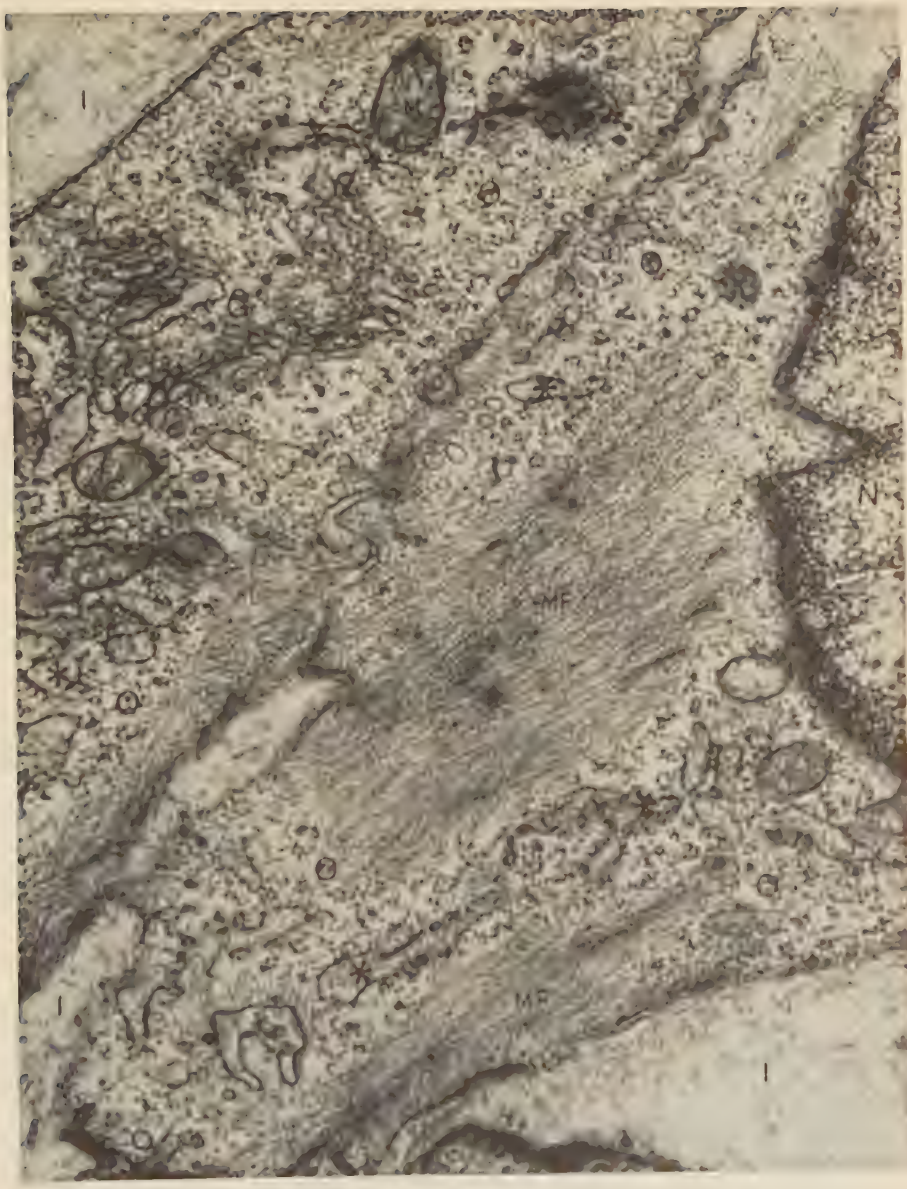
I
N
MF
MF
I
I

Abb. 15: Schwangerschaftstag 18
Glatte Muskelzellen aus der Uteruswand. Membranbegrenzte elektronendichte Einschlüsse (→) und geringe Ausprägung des rauhen ER (*). MF = Myofilamente, M = Mitochondrien. Vergrößerung 21 000 : 1

Abb. 16: Schwangerschaftstag 18
Membranbegrenzte Einschlüsse mit polymorphem Inhalt (✱). Daneben Hohlraum des ER (✱). Mitochondrien (M) und Myofilamente (MF). I = Interstitieller Raum.
Vergrößerung 49 000 : 1

M
MF
MF

Abb. 17: Schwangerschaftstag 18
Glatte Muskelzellen aus der Uteruswand. Elektronenmikroskopisch leerer Raum (*) mit Verdämmerung der angrenzenden Membranstrukturen. Daneben ein Golgi-Apparat (G), Hohlräume des rauhen ER (*) und Myofilamente (MF). N = Nucleus. Vergrößerung 35 000 : 1

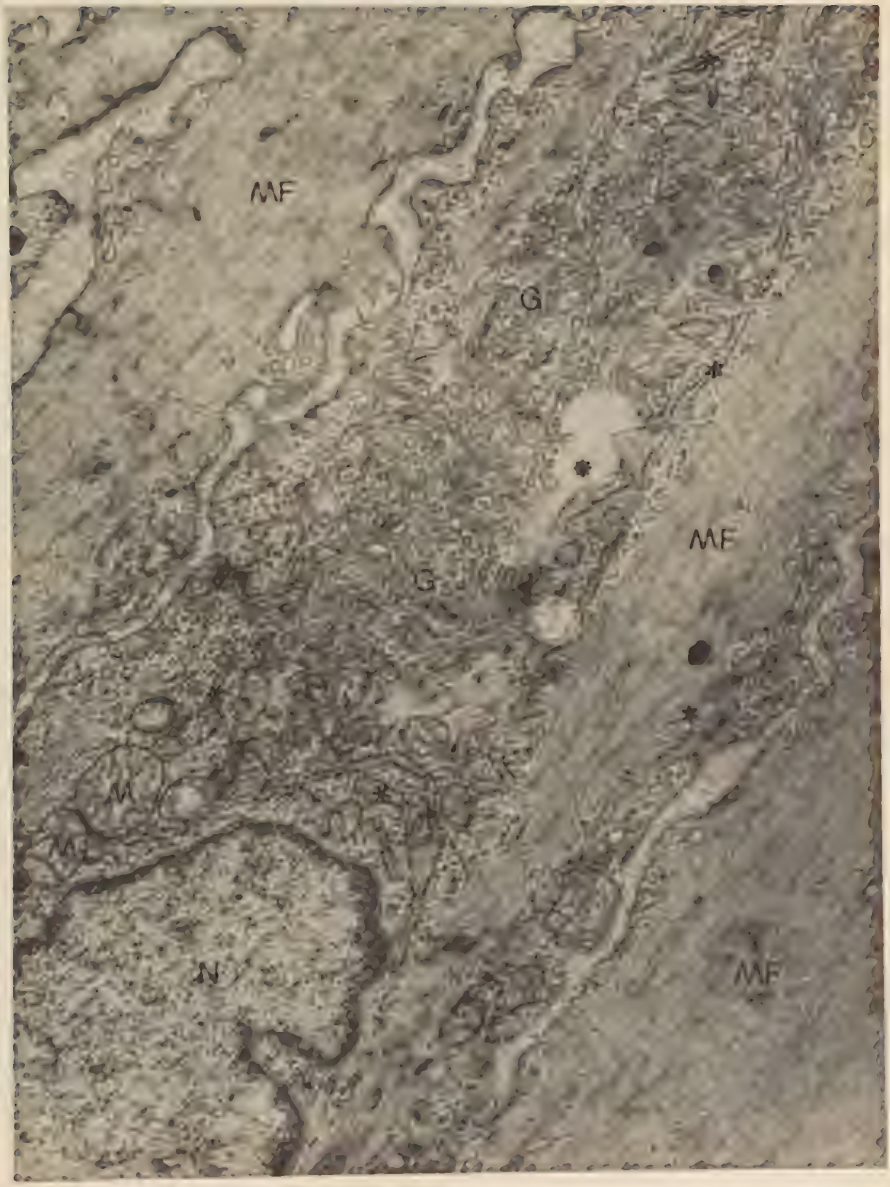
MF
G
MF
G
M
N
MF

Abb. 19: Schwangerschaftstag 20
Hypertrophierte glatte Muskelzellen aus der Uteruswand gefüllt mit Myofilamenten (✱), nur noch einzelne Zellorganellen (→), I = Interstitieller Raum.
Vergrößerung 21 000 : 1

Abb. 21: Schwangerschaftstag 18
Gebiet unterhalb der Serosa (→) mit Fibroblasten (F), die zahlreiche Hohlräume des rauhen ER enthalten. In der angrenzenden glatten Muskelzelle neben Myofilamenten (MF), Mitochondrien (M) und Hohlräume des rauhen ER (*) aufgehellte Bezirke (✱).
I = Interstitieller Raum mit zahlreichen kollagenen Fibrillen.
Vergrößerung 17 500 : 1

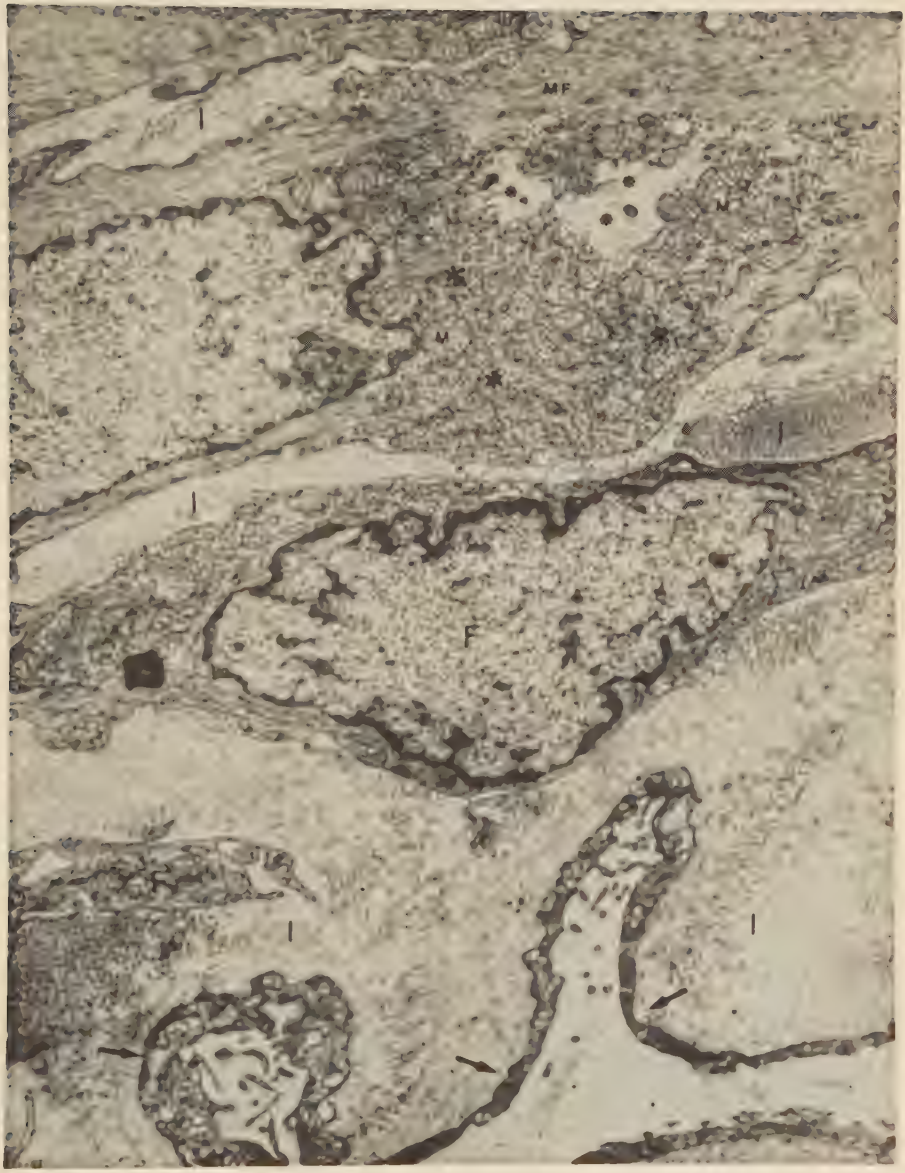
MF
M
F

Abb. 22: Schwangerschaftstag 20
Bezirk unterhalb der Serosa. Teil eines Fibroblasten mit zahlreichen Hohlräumen des rauhen ER (*), Mitochondrien (M) und Golgi-Apparat (G). I = Interstitieller Raum mit zahlreichen kollagenen Fibrillen. Vergrößerung 35 000 : 1

Abb. 23: Schwangerschaftstag 20
Bereich unterhalb der Serosa. Teil eines Fibroblasten und zahlreiche Hohlräume des rauhen ER (*). K = kollagene Fibrillen und interstitieller Raum.
Vergrößerung 73 000 : 1

K
K

Abb. 24: Schwangerschaftstag 18
Fibroblast in den Außenbezirken der glatten Muskulatur mit zahlreichen Hohlräumen des rauhen ER (*) und Mitochondrien (M). In den glatten Muskelzellen Myofilamente (MF) und noch einige Hohlräume des ER (*). I = Interstitieller Raum.
Vergrößerung 35 000 : 1

MF
MF
MF

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Hans-Joachim Merker für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit bedanken.

Mein Dank gilt ebenfalls den Mitarbeitern der WE Anatomie der Freien Universität Berlin, besonders den Damen Frau Ulrike Krüger sowie Frau Ingrid Wolf für die Anfertigung der Schnitte und Bilder.

Lebenslauf

Am 30. 11. 1944 wurde ich als zweites Kind des Offiziers Heinz Bollow und seiner Ehefrau Ursula in Arnswalde/Neumark geboren.

Nach vorübergehendem Aufenthalt in Bayern kam meine Familie aufgrund des nach dem Kriege begonnenen Studiums der Volkswirtschaft meines Vaters nach Berlin.

In Berlin-Tiergarten besuchte ich bis zum Ende der vierten Klasse die Grundschule und wechselte danach auf das Französische Gymnasium über; ab Beginn der siebenten Klasse besuchte ich dann das Menzel-Gymnasium.

Im Frühjahr 1964 legte ich dort das Abitur ab.

Ab Sommersemester 1964 war ich an der Freien Universität Berlin in der Fachrichtung Medizin immatrikuliert. Im Fach Zahnheilkunde immatrikulierte ich im Sommersemester 1968 in München, da ich nur dort einen Praktikumsplatz erhielt.

Das Fach Medizin wurde von diesem Zeitpunkt an als zweites Studienfach betrieben; ein Abschlußexamen wurde in diesem Fach jedoch nicht abgelegt.

Das Staatsexamen der Zahnheilkunde wurde im Frühjahr 1973 an der Freien Universität Berlin abgelegt.

Ab Herbst 1973 wurde ich von der Kassenzahnärztlichen Vereinigung als Kassenzahnarztvertreter zugelassen; bis zur Erteilung der Zulassung als Kassenzahnarzt führte ich mehrere Kassenpraxen erkrankter Kollegen.

Meine eigene Kassenzahnarztpraxis gründete ich im Winter 1975 in Berlin-Charlottenburg.